

ATTENTION : Les informations de prescription incluses ici sont une traduction des informations de prescription américaines (USPI) pour le B-VEC, approuvées par la Food and Drug Administration (FDA), modifiées pour inclure certaines modifications requises par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'USPI inclus dans l'emballage ne doit pas être prise en compte car elle n'est pas valable pour la France. Les informations de prescriptions à suivre sont celles mentionnées ci-dessous.

1 INDICATIONS ET UTILISATION

B-VEC est indiqué pour le traitement des plaies chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (DEB) avec mutation(s) du gène de la *chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1)*.

2 DOSAGE ET ADMINISTRATION

1. Pour application topique sur les plaies uniquement.

2.1 Dose

- La dose recommandée de gel B-VEC est fonction de l'âge ([tableau 1](#)). Le gel B-VEC est appliqué localement sur la/les plaie(s) une fois par semaine.

2. **Tableau 1 Dose hebdomadaire maximale par âge**

Tranche d'âge	Dose hebdomadaire maximale (unités formatrices de plaques ; UFP)	Volume hebdomadaire maximal (millilitres ; ml)*
6 mois à <3 ans	2×10^9	1,0
≥ 3 ans	4×10^9	2,0

*Volume hebdomadaire maximal après mélange de la suspension biologique B-VEC avec le gel excipient.

- Il se peut qu'il ne soit pas possible d'appliquer le gel B-VEC sur toutes les plaies à chaque visite de traitement.
- Appliquez le gel B-VEC sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient fermées avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Donner la priorité au traitement hebdomadaire des plaies déjà traitées si elles se rouvrent [*voir Administration (2.3)*].
- Si vous oubliez une dose, appliquez le gel B-VEC dès que possible et reprenez la dose hebdomadaire par la suite.

2.2 Préparation

Instructions de préparation importantes

- Préparez le gel B-VEC à la pharmacie en mélangeant la suspension biologique B-VEC au gel excipient pour utilisation immédiate dans les 8 heures suivant l'application. (*voir Stockage et manipulation (16.2)*).
- Seul un professionnel de santé doit appliquer le gel B-VEC, que ce soit dans un établissement de santé (par exemple, une clinique) ou à domicile, dans le cadre d'hospitalisation au domicile (HAD).
- Les femmes enceintes ne doivent pas préparer ou appliquer le gel B-VEC et doivent éviter tout contact direct avec les plaies traitées ou les pansements des plaies traitées [*voir Exposition accidentelle au B-VEC (5.1)*].

Vous trouverez ci-dessous la liste des fournitures nécessaires à la préparation du gel B-VEC :

- Un (1) carton contenant un (1) flacon de suspension biologique B-VEC et un (1) flacon de gel excipient ([Figure 1](#)).
- Deux (2) aiguilles de calibre 18.
- Deux (2) à quatre (4) seringues d'administration de 1ml.
- Une (1) seringue de préparation de 3ml.
- Deux (2) à quatre (4) bouchons de seringue.

- Gants, un masque et des lunettes de protection.
- Tampons d'alcool isopropylique à 70 %.
- Contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
- Étiquettes pour seringues d'administration.
- Agent virucide pour le nettoyage.

Suivez les étapes ci-dessous pour la préparation du gel B-VEC.

PRÉPAREZ LA SERINGUE DE PRÉPARATION

1. Lavez-vous les mains et mettez des lunettes, un masque et des gants de protection.
2. Retirez les deux flacons du carton et décongelez le flacon de suspension biologique B-VEC et le flacon de gel d'excipient à température ambiante pendant AU MOINS 20 minutes (Figure 1).

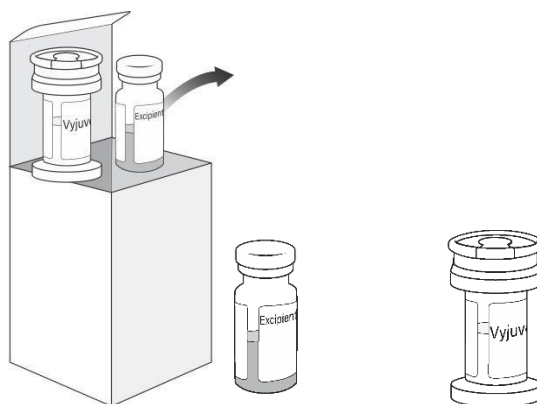


Figure 1 Carton contenant le flacon de suspension biologique B-VEC et le flacon de gel excipient

Remarque : inspectez visuellement les flacons pour s'assurer qu'ils sont tous deux sous forme liquide et complètement décongelés. Le gel d'excipient est plus visqueux et prendra plus de temps à décongeler (Figure 2).



Figure 2 Chronologie de la décongélation du gel d'excipient de 0 à 20 minutes

Note : Une fois que la suspension biologique B-VEC ou le gel d'excipient est décongelé, ne pas recongeler.

3. Inversez le flacon de suspension biologique B-VEC 4 à 5 fois. Ne pas retourner le flacon de gel d'excipient.
4. Retirez les capuchons des flacons et nettoyez chaque bouchon de flacon avec un tampon d'alcool isopropylique à 70 %. Laissez sécher.
5. Connectez de manière aseptique une aiguille de calibre 18 à la seringue de préparation de 3 ml.
6. Retirez le capuchon de l'aiguille et percez le bouchon du flacon de suspension biologique B-VEC.
7. Tenez le flacon à 45-90 degrés et prélevez 1 ml de suspension biologique B-VEC dans la seringue de préparation (figure 3).

- Retirez la seringue de préparation (toujours connectée à l'aiguille) contenant 1 ml de suspension biologique B-VEC du flacon. Ne PAS engager le verrou de sécurité.

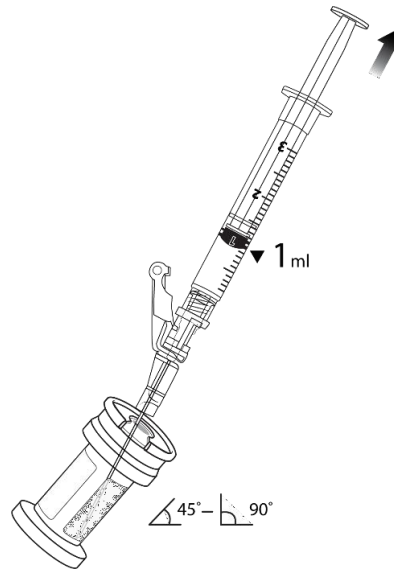


Figure 3 Prélèvement de 1 ml de suspension biologique à l'aide de la seringue de préparation

- Jetez le flacon de suspension biologique B-VEC dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
- Percez le bouchon propre du gel d'excipient et transférez la suspension biologique B-VEC dans le flacon de gel d'excipient (Figure 4).



Figure 4 Transfert de la suspension biologique B-VEC dans un flacon de gel excipient

11. SANS RETIRER L'AIGUILLE du flacon de gel d'excipient, soulevez le biseau de l'aiguille au-dessus du liquide (Figure 5) et tirez le piston jusqu'à la marque de 1 ml (Figure 6).

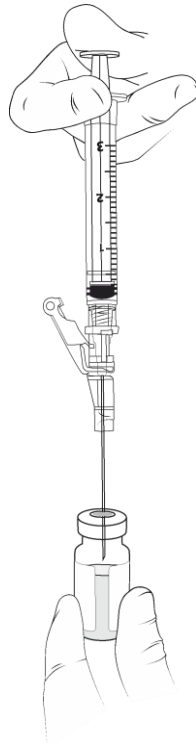


Figure 5 L'aiguille au-dessus du liquide sans prélèvement de matière

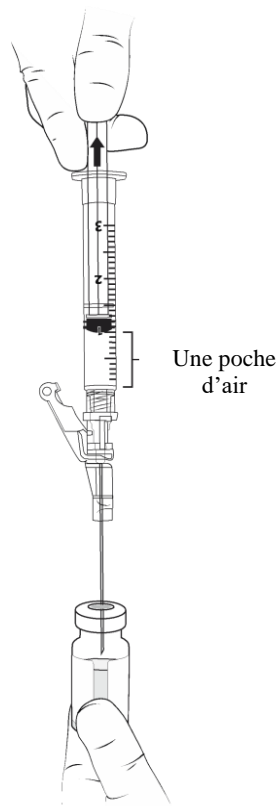


Figure 6 Tirez le piston vers l'arrière jusqu'à la marque de 1 ml pour éliminer l'air

12. Retirez la seringue de préparation contenant 1 ml d'air et enclenchez le verrou de sécurité.
13. Jetez la seringue et l'aiguille de préparation dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
14. Placez un tampon d'alcool isopropylique à 70 % sur le bouchon du gel d'excipient et le maintenez fermement en place.
15. Agitez VIGOREUSEMENT pendant 10 SECONDES (figure 7).



Figure 7 Mélange manuel du flacon de gel d'excipient

Note : Le mélange de la suspension biologique B-VEC et du gel d'excipient est appelé gel B-VEC.

PRÉPAREZ LES SERINGUES D'ADMINISTRATION

16. Connectez de manière aseptique une aiguille de calibre 18 à la première seringue d'administration de 1 ml et retirez le capuchon de l'aiguille.
17. Insérez l'aiguille de calibre 18 dans le flacon d'excipient contenant le gel B-VEC (Figure 8).

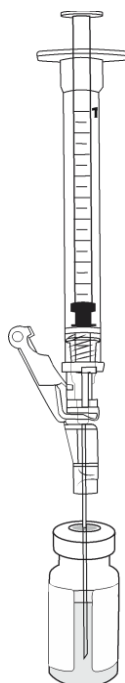


Figure 8 Aiguille dans le gel B-VEC avant le retrait

18. Inclinez le flacon de 45 à 90 degrés et prélevez 0,5 ml de gel B-VEC (figure 9).

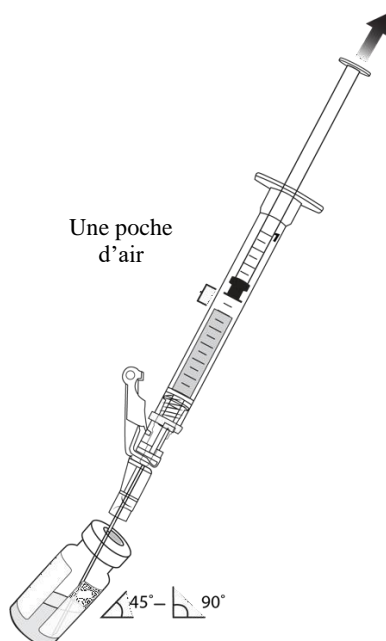


Figure 9 Seringue d'administration prélevant 0,5 ml de gel B-VEC avec poche d'air visible

Note : Une poche d'air peut se former près du piston lors de l'extraction du gel B-VEC.

19. NE PAS RETIREZ L'AIGUILLE DU FLACON ; soulevez le biseau de l'aiguille au-dessus du gel de B-VEC et détachez la seringue d'administration contenant 0,5 ml de B-VEC mélangé (Figure 10).

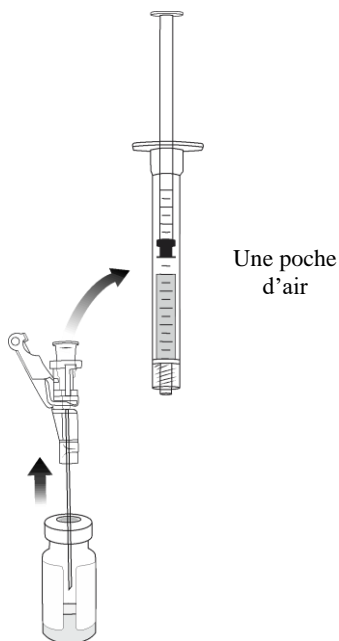


Figure 10 Déconnexion de la seringue d'administration contenant le gel B-VEC avec poche d'air visible

Note : Laissez l'aiguille dans le bouchon du flacon de gel d'excipient.

20. NE PAS secouez la seringue pour éliminer la poche d'air. Manipulez le piston de haut en bas jusqu'à ce que toutes les poches d'air aient été éliminées (figure 11).

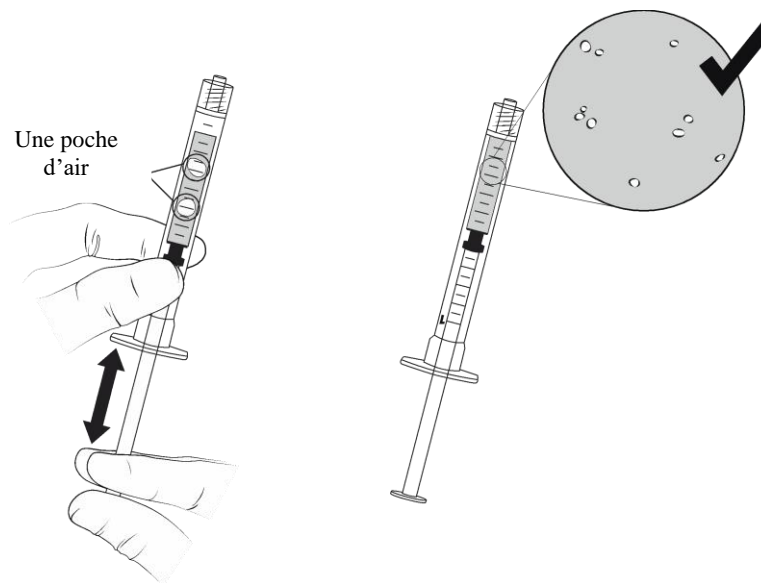


Figure 11 Manipulation du piston de la seringue d'administration pour éliminer les poches d'air

21. Bouchez la seringue d'administration et la mettez de côté (Figure 12).

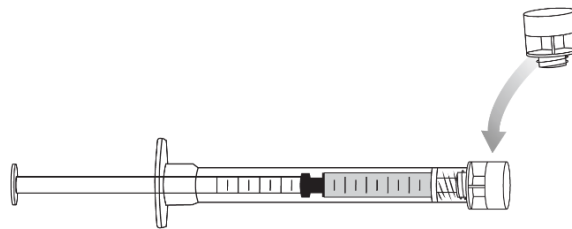


Figure 12 Seringue bouchée

22. Connectez une nouvelle seringue d'administration de 1 ml à l'aiguille qui reste dans le bouchon du flacon de gel d'excipient (avec le biseau de l'aiguille AU-DESSUS du gel B-VEC) (Figure 13).
23. Placez le biseau de l'aiguille dans le gel B-VEC, inclinez le flacon de 45 à 90 degrés et prélevez 0,5 ml de gel B-VEC dans la seringue d'administration [voir les étapes 17 et 18 : Figure 8 et Figure 9)].
24. Effectuez les étapes 19, 20 et 21 ci-dessus pour déconnecter la seringue d'administration et éliminez les poches d'air, avant de boucher la seringue d'administration (Figure 10, Figure 11 et Figure 12).
25. Répétez les étapes 22, 23 et 24 si vous avez besoin de deux (2) seringues d'administration supplémentaires (chacune contenant 0,5 ml de gel B-VEC).

Note : Les seringues d'administration sont étiquetées comme les seringues #1, #2, #3 et #4.

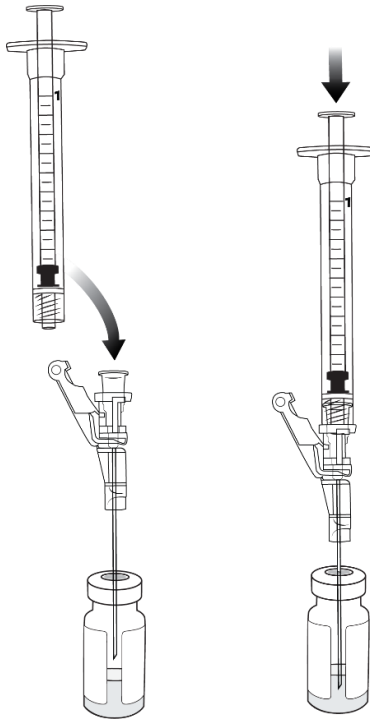


Figure 13 Connexion d'une seringue d'administration à l'aiguille située à l'intérieur du bouchon du flacon de gel d'excipient

26. Jetez le flacon de gel d'excipient (avec l'aiguille dans le bouchon du flacon) dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
27. Nettoyez toutes les surfaces qui ont pu entrer en contact avec la suspension ou le gel biologique B-VEC et traitez toutes les taches avec un agent virucide tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à <0,4 %. Éponger à l'aide de matériaux absorbants.
28. Jetez tous les matériaux (par exemple, flacon, seringue, aiguille, matériel de nettoyage) qui ont pu entrer en contact avec la suspension ou le gel biologique B-VEC dans un sac ou un un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
29. Placez les seringues d'administration fermées contenant le gel B-VEC dans un sac en plastique scellable.
30. Placez le sac en plastique scellable contenant les seringues d'administration dans un conteneur secondaire isolé approprié à une température de 2° à 8°C (35,6° à 46,4°F) pour le transport entre le site de préparation et le site d'administration.

2.3 Administration

Vous trouverez ci-dessous la liste des fournitures nécessaires à l'administration du gel B-VEC :

- Les seringues d'administration
- Pansement hydrophobe non adhérent
- Ciseaux
- Habillage standard
- Gants, un masque et des lunettes de protection
- Contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI
- Agent virucide pour le nettoyage

Utilisez le gel B-VEC dans les seringues d'administration immédiatement après la préparation. Si l'utilisation immédiate n'est pas possible, veuillez-vous référer à la section [*voir Stockage et manipulation (16.2)*].

Suivez les étapes ci-dessous pour l'administration du gel B-VEC.

1. Lavez-vous les mains et portez des gants de protection, masque de protection, lunettes des protection avant d'appliquer le gel B-VEC . Si un soignant participe d'une manière ou d'une autre à l'administration du B-VEC, il doit appliquer les mêmes mesures de protection personnelle et d'hygiène que le professionnel de santé.
2. Appliquez le gel B-VEC sur la (les) plaie(s) sélectionnée(s) en gouttelettes espacées uniformément à l'intérieur de la plaie, d'environ 1 cm sur 1 cm. La répartition des gouttelettes doit ressembler à une grille. Évitez de toucher la peau avec la seringue d'administration (figure 14).

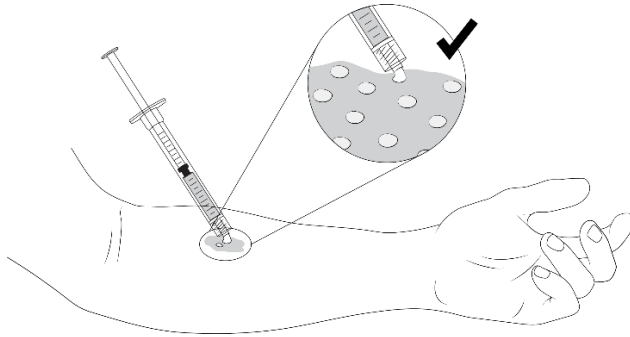


Figure 14 Application du gel B-VEC sur la plaie

Le tableau 2

ci-dessous fournit une référence sur la dose par taille approximative de la plaie.

Tableau 2 Dose par taille de plaie

Surface de la plaie (cm) ²	Dose (PFU)	Volume (ml)
< 20	4×10^8	0,2
20 à < 40	8×10^8	0,4
40 à 60	$1,2 \times 10^9$	0,6

*Pour une surface de plaie supérieure à 60 cm², il est recommandé de calculer la dose totale sur la base du tableau 2 jusqu'à ce que la dose hebdomadaire maximale indiquée dans le tableau 1 soit atteinte.

3. Utilisez des ciseaux propres pour couper le pansement hydrophobe non adhérent à une taille légèrement supérieure à celle de la plaie et placez le pansement sur les gouttelettes de gel B-VEC (Figure 15).

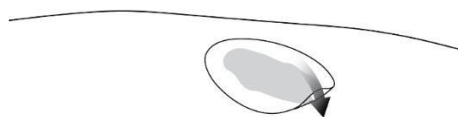


Figure 15 Mise en place du pansement hydrophobe non adhérent sur la plaie traitée

- Utilisez les ciseaux pour couper le pansement standard utilisé par le patient à une taille légèrement supérieure à celle du pansement hydrophobe et placez le pansement standard sur le pansement hydrophobe (Figure 16).

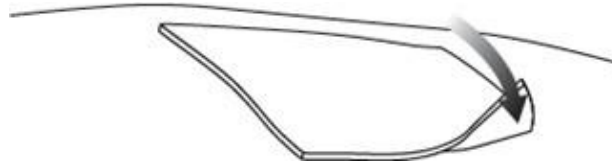


Figure 16 Mise en place du pansement standard sur le pansement hydrophobe

- Nettoyez toutes les surfaces qui ont pu entrer en contact avec le gel B-VEC et traitez toutes les taches avec un agent virucide tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à < 0,4 %. Épongez à l'aide de matériaux absorbants.
- Jetez tous les matériaux (par exemple, seringue, matériel de nettoyage) qui ont pu entrer en contact avec la suspension ou le gel biologique B-VEC dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
- Jetez les seringues d'administration inutilisées contenant le gel B-VEC après préparation dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI [voir *Stockage et manipulation (16.2)*].
- Ne pas changer le pansement de la plaie dans les 24 heures environ qui suivent l'application du gel B-VEC.

3 FORMES DE DOSAGE ET CONCENTRATIONS

Le B-VEC est une suspension biologique opalescente, jaune à incolore, mélangée à un gel excipient, pour application topique. La suspension biologique B-VEC est fournie sous la forme d'un volume extractible de 1,0 ml dans un flacon à usage unique avec un bouchon vert, à une concentration nominale de 5×10^9 PFU/ml. Le gel de l'excipient est une solution visqueuse claire fournie dans un volume de remplissage de 1,5 ml dans un flacon à usage unique séparé avec un bouchon bleu.

La suspension biologique B-VEC (1,0 ml) est mélangée dans le flacon de gel excipient avant l'administration.

4 CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

5 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

5.1 Exposition accidentelle au B-VEC

Le B-VEC est une thérapie génique génétiquement modifiée, basée sur un vecteur du virus herpes-simplex de type 1, déficiente sur le plan de la réplication et non intégrative. Le B-VEC ne se réplique pas dans les cellules du sujet et ne s'intègre pas dans le matériel génétique natif des cellules du sujet.

Précautions à prendre,

- La préparation du médicament de thérapie génique doit être réalisée sous PSM2 ou équipement équivalent, afin de limiter l'exposition des professionnels de santé.
- En l'absence de données cliniques précisant l'innocuité de ce produit pour les femmes enceintes ainsi que les personnes immunodéprimées, il est recommandé d'exclure ces professionnels de santé pour la préparation ou l'administration du B-VEC.
- Les professionnels de santé doivent porter un masque et des lunettes de protection afin d'éviter toute exposition accidentelle de la muqueuse buccale ou des yeux lors de la préparation ou de l'administration

du médicament de thérapie génique aux patients.

- Évitez tout contact direct avec les plaies traitées (par exemple, toucher ou gratter) et les pansements des plaies traitées pendant environ 24 heures après le traitement.
- Portez des gants de protection pour changer les pansements et manipuler l'élimination.
- Une mention relative à la présence d'OGM dans l'ensemble des déchets, produits lors de la préparation et l'utilisation de ce médicament de thérapie génique, devra être ajoutée avant élimination, si ces déchets ne sont pas inactivés sur place.
- Dans le cadre de soins post-traitement réalisés à domicile, les pansements retirés devront être stockés dans un contenant dédié pour sa prise en charge en filière DASRI.
- En cas d'exposition accidentelle (par exemple, en cas de projection dans les yeux ou sur les muqueuses), rincer à l'eau claire pendant au moins 15 minutes.

Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière avant de recevoir le gel B-VEC.

6 LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) étaient les démangeaisons, les frissons, les rougeurs, les éruptions cutanées, la toux et l'écoulement nasal.

6.1 Expérience en matière d'essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent être directement comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent principalement l'exposition au gel B-VEC dans une étude randomisée, intra-sujet, contrôlée par placebo. Au total, 31 sujets atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD), dont 30 sujets atteints d'EBD autosomique récessive et un sujet atteint d'EBD autosomique dominante, ont reçu une administration topique du gel B-VEC sur leurs plaies. L'âge des sujets allait de 1 an à 44 ans (âge moyen 17 ans). Sur les 31 sujets, 19 (61%) étaient des enfants (moins de 17 ans) et 11 (36%) étaient de sexe féminin. Chaque sujet a reçu une application topique hebdomadaire du gel B-VEC sur un ou plusieurs sites de la plaie et un placebo sur un site de la plaie correspondant en tant que comparateur intra-sujet. La durée médiane d'exposition au gel B-VEC était de 25 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 5 %) observés au cours de l'étude sont résumés dans le [tableau 3](#). Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables.

Tableau 3 Effets indésirables (incidence > 5 %) après traitement par le gel B-VEC (n =31)

Effets indésirables	Sujets n (%)
Démangeaisons	3 (10)
Frissons	3 (10)
Rougeurs	2 (6)
Éruption	2 (6)
Toux	2 (6)
Nez qui coule	2 (6)

En outre, le profil de sécurité du B-VEC chez deux sujets atteints d'une maladie autosomique récessive (RDEB), âgés respectivement de six et sept mois, qui ont reçu le gel topique B-VEC chaque semaine dans le cadre d'une étude ouverte, était similaire au profil de sécurité du B-VEC observé dans l'étude randomisée intra-sujet contrôlée par placebo décrite ci-dessus.

7 LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.1 Grossesse

Résumé des risques

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gel B-VEC chez les femmes enceintes permettant de conclure à un risque associé au médicament. Aucune étude de toxicité pour le développement et la reproduction n'a été menée chez l'animal avec le B-VEC.

On ignore si ce médicament peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. B-VEC ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Le risque de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches pour la population indiquée n'est pas connu. Dans la population générale des États-Unis, les risques de fond estimés de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues sont respectivement de 2 à 4 % et de 15 à 20 %.

Considérations cliniques

Si la patiente tombe enceinte pendant qu'on lui administre le gel B-VEC, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus et le nouveau-né. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pour prévenir la grossesse pendant le traitement par le gel B-VEC.

8.2 Lactation

Résumé des risques

Aucune information n'est disponible sur la présence de B-VEC dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait. Aucune étude de lactation n'a été réalisée avec le B-VEC chez l'animal.

On ne sait pas si B-VEC est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. B-VEC ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

8.3 Femmes et hommes en âge de procréer

Aucune étude clinique ou non clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet du B-VEC sur la fertilité.

8.4 Utilisation en pédiatrie

La sécurité et l'efficacité du gel B-VEC ont été étudiées chez des patients pédiatriques. Les résultats en matière de sécurité et d'efficacité du gel B-VEC chez les patients pédiatriques étaient similaires aux résultats en matière de sécurité et d'efficacité chez les patients adultes (*voir Études cliniques (14)*).

8.5 Utilisation en gériatrie

Les études cliniques sur le gel B-VEC n'ont pas inclus de patients gériatriques âgés de 65 ans et plus.

11 DESCRIPTION

B-VEC (beremagene geperpavec-svdt) est une suspension de thérapie génique à base de vecteur HSV-1, mélangée à un gel excipient stérile fourni pour une application topique sur les plaies. B-VEC est un vecteur HSV-1 vivant, à réplication défectueuse, qui a été génétiquement modifié pour exprimer la protéine du collagène humain de type VII (COL7). Le virus parental du B-VEC était un isolat primaire, qui a ensuite été modifié à l'aide de méthodes de recombinaison afin d'obtenir des délétions et des insertions de gènes.

Le B-VEC est une suspension biologique jaune opalescente à incolore après décongélation. Chaque flacon de 1 ml de B-VEC (bouchon vert) contient 5×10^9 PFU/ml de B-VEC dans une solution de 100,0 ml/l de glycérol, 8,0 mg/ml, de chlorure de sodium, 2,16 mg/ml de phosphate de sodium dibasique, 0,2 mg/ml de chlorure de potassium, 0,2 mg/ml de phosphate de potassium monobasique.

Le gel d'excipient est une solution visqueuse claire, après décongélation. Chaque flacon de gel excipient (bouchon bleu) de 1,5 ml contient 44 mg/ml d'hydroxypropylméthylcellulose dans une solution de 0,91 mg/ml de trométhamine, 9,0 mg/ml de chlorure de sodium, 0,726 mg/ml de phosphate de sodium dibasique, 0,21 mg/ml de phosphate de potassium monobasique.

La suspension biologique B-VEC est mélangée au gel excipient avant l'administration. Après mélange, le gel B-VEC contient $5,0 \times 10^9$ PFU dans un volume de 2,5 ml.

Ni la suspension biologique B-VEC ni le gel excipient ne contiennent de conservateurs.

12 LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

L'épidermolyse bulleuse dystrophique (DEB) est due à une ou plusieurs mutations du gène *COL7A1*, qui entraînent une réduction ou une absence de COL7 biologiquement actif.

Après application topique sur les plaies, les B-VEC peuvent transduire à la fois les kératinocytes et les fibroblastes. Après l'entrée des B-VEC dans les cellules, le génome du vecteur est déposé dans le noyau. Une fois dans le noyau, la transcription de la protéine humaine *COL7A1* codée est initiée. Les transcriptions qui en résultent permettent la production et la sécrétion de COL7 par la cellule sous sa forme mature. Ces molécules de COL7 s'organisent en faisceaux longs et fins qui forment des fibrilles d'ancrage. Les fibrilles d'ancrage maintiennent l'épiderme et le derme ensemble et sont essentielles au maintien de l'intégrité de la peau. Les patients atteints de la maladie autosomique dominante DEB (DDEB) présentent des fibrilles d'ancrage fonctionnelles inférieures à la normale, et les patients atteints de la maladie RDEB n'ont pas de fibrilles d'ancrage fonctionnelles.

12.2 Pharmacodynamie

L'activité pharmacodynamique (expression et localisation du transgène COL7) du gel B-VEC a été démontrée dans une première étude clinique (n=6 sujets). Un dépôt linéaire du domaine non collagénique 1 (NC1) et du domaine 2 (NC2) de COL7 a été observé à la jonction dermo-épidermique dans les biopsies cutanées prélevées après le traitement par B-VEC.

12.3 Pharmacocinétique

Dans une première étude clinique, l'ADN du vecteur viral a été détecté dans des échantillons d'écouvillons de peau chez les neuf sujets traités, avec un niveau maximum allant de $5,1 \times 10^4$ à $4,1 \times 10^8$ génomes du vecteur. Chez 6 des 9 sujets (67 %), l'excrétion négative a été confirmée par trois mesures inférieures à la limite de détection dans les 8 semaines suivant le traitement par B-VEC. Aucun ADN de vecteur viral n'a été détecté dans le sang ou l'urine.

Dans l'essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et portant sur 31 sujets, des évaluations de l'exposition systémique et environnementale potentielle ont été effectuées lors de visites hebdomadaires sur le site clinique par la quantification des génomes de B-VEC dans le sang, l'urine, les écouvillons de peau et

les échantillons de bandage (excrétion du vecteur) à l'aide d'un test qPCR validé, et par la détection de particules virales infectieuses dans les écouvillons de peau (infectivité) à l'aide d'un test validé du titre de la plaque.

Tous les échantillons de sang et tous les échantillons d'urine, sauf un, prélevés tout au long de l'étude étaient inférieurs à la limite de détection. Les écouvillons de peau de 19 des 31 sujets (61 %) étaient positifs pour le vecteur viral après le traitement par B-VEC. L'excrétion négative à partir d'écouvillons cutanés a été obtenue chez 16 des 19 sujets (84 %) dans les six semaines suivant le traitement par le B-VEC. La plupart des pansements (94 %, 29/31) contenaient une gamme de génomes de vecteurs détectables. Cependant, aucune particule infectieuse extracellulaire n'a été détectée sur la surface de la peau d'aucun sujet, quel que soit le moment testé, après l'application topique de B-VEC.

12.6 Immunogénicité

Le risque d'exposition systémique au B-VEC était minime. Les anticorps contre le vecteur viral (HSV-1) et la protéine du transgène (COL7) ont été évalués dans un sous-ensemble de sujets dans le cadre de l'étude randomisée intra-sujet contrôlée par placebo. Au total, 64 % des sujets évalués (14/22) étaient positifs aux anticorps anti-VHS-1 au début de l'étude. Six des huit sujets séronégatifs pour les anticorps anti-VHS-1 ont subi une séroconversion à la semaine 26 après le traitement par le B-VEC. Pour les sujets disposant d'échantillons de sérum appariés au début et à la fin de l'étude, des anticorps anti-médicaments (ADA) contre COL7 ont été détectés chez 72 % (13/18) des sujets traités par B-VEC pendant une période allant jusqu'à 26 semaines. Les données sont limitées pour effectuer une évaluation corrélative de l'impact des ADA sur l'activité pharmacodynamique.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer les effets du B-VEC sur la cancérogénèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité.

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité du gel B-VEC chez les sujets âgés d'un an et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) dans le gène *COL7A1* a été évaluée lors d'un essai randomisé, en double aveugle, intra-sujet, contrôlé par placebo. Tous les sujets de l'étude présentaient des manifestations cliniques compatibles avec la DEB et une (des) mutation(s) génétiquement confirmée(s) dans le gène *COL7A1*. Deux plaies comparables chez chaque sujet ont été sélectionnées et randomisées pour recevoir soit une application topique du gel B-VEC, soit le placebo (gel d'excipient) chaque semaine pendant 26 semaines.

L'étude a porté sur 31 sujets (20 de sexe masculin et 11 de sexe féminin), dont 30 sujets atteints de DEB autosomique récessive et un sujet atteint de DEB autosomique dominante. La taille des plaies traitées par le gel B-VEC allait de 2 à 57 cm², avec 74 % des plaies < 20 cm² et 19 % de 20 à < 40 cm². La taille des plaies traitées par le gel placebo allait de 2 à 52 cm², avec 71% de plaies < 20 cm² et 26% de 20 à < 40 cm². L'âge moyen des sujets était de 17 ans (de 1 an à 44 ans), dont 61% de sujets pédiatriques (n=19, âge de 1 an à <17 ans). Soixante-quatre pour cent des sujets étaient blancs, 19 % étaient asiatiques et le reste était indien d'Amérique ou originaire d'Alaska.

L'efficacité a été établie sur la base d'une amélioration de la cicatrisation des plaies définie comme la différence dans la proportion de fermeture complète (100 %) des plaies à 24 semaines, confirmée lors de deux visites consécutives à l'étude à 2 semaines d'intervalle, évaluée aux semaines 22 et 24 ou aux semaines 24 et 26, entre les plaies traitées par le gel B-VEC et les plaies traitées par le gel placebo. L'efficacité a été confirmée par la différence dans la proportion de fermeture complète de la plaie évaluée aux semaines 8 et 10 ou aux semaines 10 et 12 entre les plaies traitées par le gel B-VEC et celles traitées par le gel placebo. La fermeture complète (100 %) de la plaie a été définie comme une fermeture durable de la plaie évaluée lors de

deux visites consécutives à deux semaines d'intervalle. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 Résumé des résultats d'efficacité du gel B-VEC (population en intention de traiter)

Délais d'évaluation de la fermeture de la plaie	Fermeture complète de la plaie, n (%) Gel B-VEC (N=31)	Fermeture complète de la plaie, n (%) Gel placebo (N=31)	Différence de traitement (IC 95 %)	Valeur p
Semaines 22 & 24 ou Semaines 24 & 26	20 (65)	8 (26)	39% (14, 63)	0,012
Semaines 8 & 10 ou Semaines 10 & 12	21 (68)	7 (23)	45% (22, 69)	0,003

16 MODE D'APPROVISIONNEMENT/ STOCKAGE ET MANIPULATION

16.1 Mode d'approvisionnement

Chaque boîte de B-VEC (NDC 82194-510-02) contient un flacon unidose de suspension biologique B-VEC et un flacon unidose de gel excipient.

La suspension biologique B-VEC (NDC 82194-501-01), bouchon vert, est fournie sous la forme d'un volume extractible de 1,0 ml dans un flacon à usage unique contenant 5×10^9 PFU/ml.

Le gel d'excipient (NDC 82194-001-01), bouchon bleu, est fourni en volume de remplissage de 1,5 ml dans un flacon séparé à usage unique et à dose unique.

16.2 Stockage et manipulation

Conservez le carton B-VEC entre -15 °C et -25 °C (5 °F et -13 °F). S'il n'y a pas de congélateur disponible, le carton peut être réfrigéré (2 °C à 8 °C (35,6 °F à 46,4 °F)) jusqu'à 1 mois.

Avant utilisation, le B-VEC doit être mélangé au gel de l'excipient.

Les seringues d'administration contenant le gel B-VEC peuvent être conservées à température ambiante (20 à 25 °C) jusqu'à 8 heures. S'il n'est pas possible de les utiliser immédiatement, les seringues d'administration peuvent être conservées jusqu'à 48 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C (35,6 °F à 46,4 °F)).

Jetez le matériel s'il n'entre pas dans les paramètres décrits ci-dessus.

Le B-VEC est une thérapie génique basée sur le HSV-1 dont la réplication est déficiente. Voir la rubrique *Posologie et administration* (2) pour la manipulation, la préparation, l'application et l'élimination appropriées du matériel. Respecter les précautions universelles contre les risques biologiques lors de la manipulation.

17 INFORMATIONS SUR LES CONSEILS AUX PATIENTS

Informez les patients ou les soignants des précautions suivantes avant et pendant le traitement par le gel B-VEC :

- Évitez tout contact direct avec les plaies traitées (par exemple, toucher et gratter) et les pansements des plaies traitées pendant environ 24 heures après l'application du gel B-VEC. En cas d'exposition accidentelle, demandez aux patients et aux personnes exposées de nettoyer la zone affectée [voir *Mises en garde et précautions* (5.1)].
- Lavez-vous les mains et portez des gants de protection lors du changement des pansements [voir

préparation (2.2)].

Désinfectez les pansements du premier changement de pansement avec un agent virucide, tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à 0,4 %, et jetez les pansements désinfectés dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI [voir *Administration (2.3)].*

Fabriqué par :

Krystal Biotech, Inc.
2100 Wharton Street, Suite 701
Pittsburgh, PA 15203
Licence américaine n° 2301

2023 Krystal Biotech, Inc. Tous droits réservés.